



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) Número de publicación: 2 199 086

(21) Número de solicitud: 200201811

(51) Int. Cl.⁷: C07D 487/04, C07D 513/04

C07D 277/04, A61K 31/4188

A61K 31/381, A61P 9/10

//(C07D 487/04, C07D 209:00

C07D 235:00), (C07D 513/04

C07D 235:00, C07D 277:00

C07D 311/58)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: 31.07.2002

(71) Solicitante/s: CEPA SCHWARZ PHARMA SL
Pº de la Castellana, 141
28046 Madrid, ES

(43) Fecha de publicación de la solicitud: 01.02.2004

(72) Inventor/es: Río Zambrana, Joaquín del;
Frechilla Manso, Diana;
López Rodríguez, M. Luz;
Benhamú Salama, Bellinda;
Fuentes Cubero, José Angel y
Delgado Wallace, Mercedes

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.02.2004

(74) Agente: Justo Vázquez, Jorge Miguel de

(54) Título: **Nuevos derivados de cicloalcanodionas, procedimiento para su preparación y sus aplicaciones farmacológicas.**

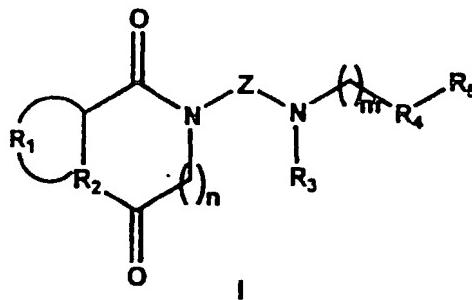
(57) Resumen:

Nuevos derivados de cicloalcanodionas, procedimiento para su preparación y sus aplicaciones farmacológicas.

Nuevos derivados de cicloalcanodionas que son agonistas del subtipo de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) 5-HT_{1A} y que, consiguientemente, son útiles en el tratamiento de estados patológicos para los que está indicado un agonista de estos receptores.

Particularmente, son útiles como agentes neuroprotectores, de especial interés en el tratamiento y profilaxis del daño cerebral producido por el ictus isquémico o traumático.

De forma general, dichos derivados de cicloalcanodiona corresponden a la fórmula I:



ES 2 199 086 A1

DESCRIPCION

Nuevos derivados de cicloalcanodionas, procedimiento para su preparación y sus aplicaciones farmacológicas.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, su preparación, formulaciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina, particularmente la presente invención se refiere a nuevos derivados de cicloalcanodionas que son agonistas del subtipo de receptor de serotonina (5-hidroxíptamina, 5-HT) 5-HT_{1A}. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de estados patológicos para los que está indicado un agonista de estos receptores.

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes neuroprotectores, lo cual les confiere un especial interés en el tratamiento y profilaxis del daño cerebral producido por el ictus isquémico o traumático.

Antecedentes de la invención

Las posibilidades farmacológicas para el tratamiento del ictus cerebral agudo son muy limitadas; hasta la fecha, sólo la terapia trombolítica mediante el activador del plasminógeno tisular (t-PA) puede resultar de una moderada eficacia. Si bien el daño celular primario producido por la isquemia no es susceptible de tratamiento, sí cabe la posibilidad de actuar sobre la muerte neuronal secundaria en la zona de penumbra, donde tienen lugar una serie de procesos que amplían el daño. Entre ellos, se ha prestado una particular atención a la liberación masiva de aminoácidos excitatorios, y en este sentido, fármacos que previenen la liberación de glutamato, antagonistas de receptores de glutamato, tanto de receptores NMDA como AMPA, resultan eficaces en distintos modelos experimentales.

Hasta el momento, se conocen 14 subtipos diferentes de receptores serotonérgicos. Los receptores 5-HT_{1A}, cuya localización es tanto presináptica como postsináptica, son la diana de un grupo de fármacos ansiolíticos y quizás estén también implicados en las acciones de determinados fármacos antidepresivos.

En el documento ES 2052829 se describen aminoetiltetralinas substituidas y análogos heterocíclicos como agonistas selectivos de los receptores serotonérgicos del subtipo 5-HT_{1A}. Uno de los productos descritos en dicho documento, BAYx3702, ha demostrado experimentalmente, tanto *in vitro* (Suchanek y otros, 1998; Ahlemeyer y otros, 1999) como *in vivo* (Schaper y otros, 2000; Torup y otros, 2000; Kline y otros, 2001), su efecto neuroprotector debido a su acción agonista sobre el receptor 5-HT_{1A}.

En la solicitud de patente española nº 200102113, de los mismos autores de la presente invención, se describen una serie de compuestos que se comportaron como agonistas puros del receptor 5-HT_{1A}, aunque con una potencia sólo moderada, en los que sólo se pudo poner de manifiesto su acción neuroprotectora utilizando cultivos neuronales primarios de rata.

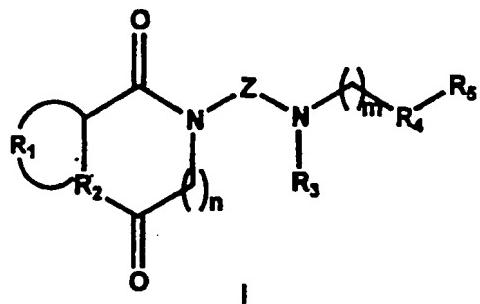
El efecto neuroprotector de los agonistas del receptor 5-HT_{1A}, puede ser debido a distintos mecanismos, entre los que destacan la hiperpolarización por activación de canales de K⁺, la inhibición de la liberación de glutamato (Matsuyama y otros, 1996; Mauler y otros, 2001) y el aumento en la expresión de la neurotrofina BDNF (Galter y otros, 2000).

Los datos citados anteriormente permiten predecir una nueva aplicación para los compuestos capaces de activar los receptores 5-HT_{1A}, a saber, su empleo para el tratamiento del daño cerebral asociado a procesos de isquemia/hipoxia o accidentes traumáticos. Por lo tanto, resulta de gran interés disponer de nuevos compuestos agonistas de los receptores serotonérgicos 5-HT_{1A} que tengan efectos neuroprotectores, y que puedan proporcionar un tratamiento eficaz contra el daño cerebral asociado a procesos de isquemia/hipoxia o a traumatismos craneoencefálicos.

55 Descripción de la invención

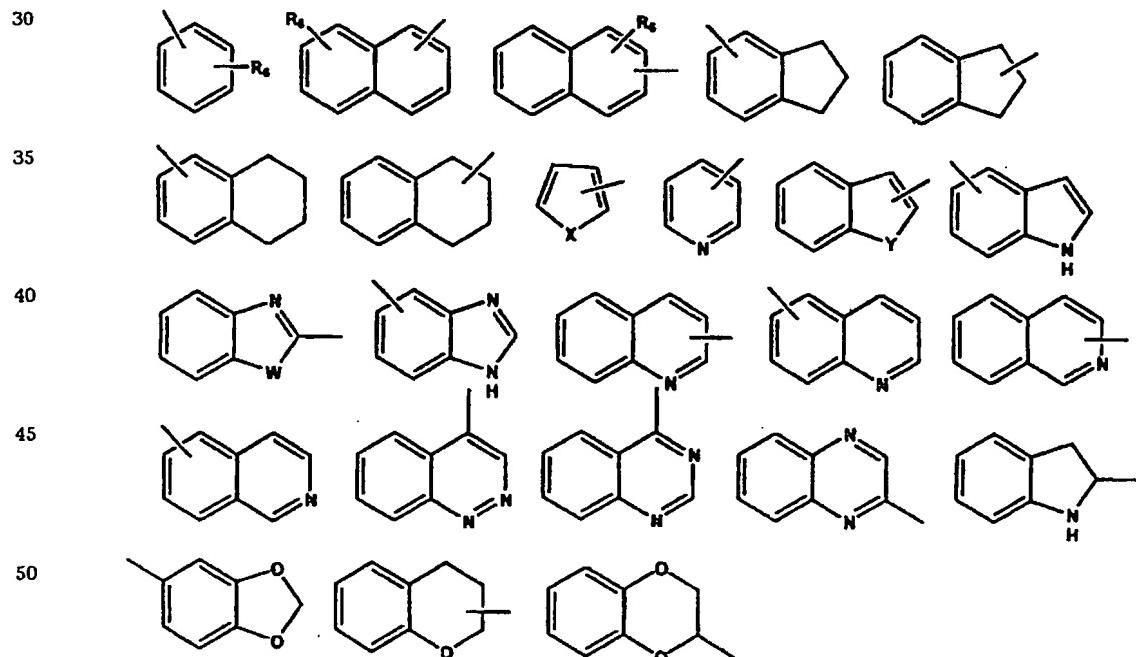
La presente invención, tal y como se indica en su enunciado, se refiere a nuevos derivados de cicloalcanodionas, al procedimiento para su preparación y a sus aplicaciones farmacológicas.

En un primer aspecto de la presente invención, dichos derivados de cicloalcanodiona se caracterizan porque se corresponden a la fórmula general I:



donde:

- 15 R₁ se selecciona entre el grupo formado por H, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-S-CH₂, -S-CH₂-CH₂;
- R₂ se selecciona entre el grupo formado por N, S; n tiene un valor de 0 ó 1;
- Z se selecciona entre el grupo formado por C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo;
- 20 R₃ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁-C₁₀-alquilo, arilo, aralquilo;
m tiene un valor de 0 a 2;
- R₄ se selecciona entre el grupo formado por O, CH₂;
- 25 R₅ se selecciona entre el grupo formado por:

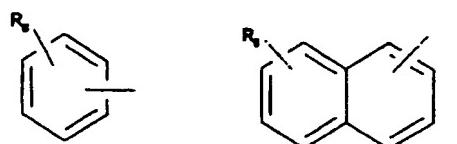


donde:

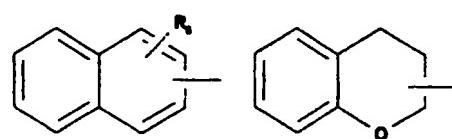
- 55 R₆ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I;
- X se selecciona entre el grupo formado por O, S, NH, NCH₃;
- 60 Y se selecciona entre el grupo formado por O, NH;
- W se selecciona entre el grupo formado por S, NH.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos donde: Z representa un grupo C₂-C₁₀-alquilo y R₅ se selecciona entre el grupo formado por:

5



10

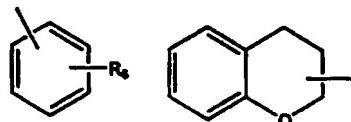


15

donde las definiciones de R₁, R₂, R₃, n, m, R₄ y R₆ son idénticas a las realizadas anteriormente.

Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde: Z es butilo, R₃ es H y R₅ se selecciona entre el grupo formado por:

25



30

donde las definiciones de R₁, R₂, n, m, R₄ y R₆ son idénticas a las realizadas anteriormente.

35

A menos que se indique de otra forma, los grupos alquilo a los que se hace referencia en la presente invención, así como los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en la presente invención (por ejemplo alcoxilo), podrían ser lineales o ramificados, y también podrían ser cílicos (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o ser lineales o ramificados y contener estos restos cílicos.

A menos que se indique de otra forma, los grupos alquenilo a los que se hace referencia en la presente invención son lineales (por ejemplo 1-propenil, 2-butenil) y sus formas isómeras.

40

A menos que se indique de otra forma, los grupos alquinilo a los que se hace referencia en la presente invención son lineales (por ejemplo 2-butinil).

El término arilo incluye cualquier grupo aromático monocíclico conteniendo de 5 a 12 átomos de carbono, opcionalmente interrumpidos por uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O ó S.

45

El término aralquil se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo definido con anterioridad, tal como bencilo ó fenetilo.

50

En el ámbito de la presente invención, los compuestos según la invención pueden tener varios átomos de carbono asimétricos y por lo tanto se presentan en diversas formas estereoquímicas. Los compuestos según la invención pueden presentarse también en forma de sus sales. En general pueden citarse sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

55

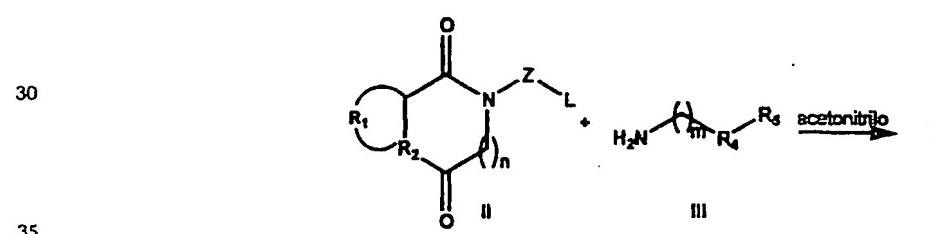
En el ámbito de la presente invención serán preferentes las sales fisiológicamente compatibles. Son especialmente preferentes por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido o-toluenosulfónico, ácido m-toluenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido o-naftalenosulfónico, ácido m-naftalenosulfónico, ácido p-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido malefico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido benzoico.

- Los compuestos con potente acción agonista sobre el receptor 5-HT_{1A} descritos en la presente invención representan por lo tanto productos eficaces para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central que incluyen los trastornos de ansiedad, distintas formas de depresión y trastornos mixtos de ansiedad-depresión tales como los trastornos obsesivo-compulsivos, las fobias, la bulimia, etc.
- 5 También son adecuados para la profilaxis y el tratamiento del daño neuronal en los episodios de infarto cerebral, al promover la supervivencia de las células localizadas en el área de penumbra que rodea al foco isquémico.

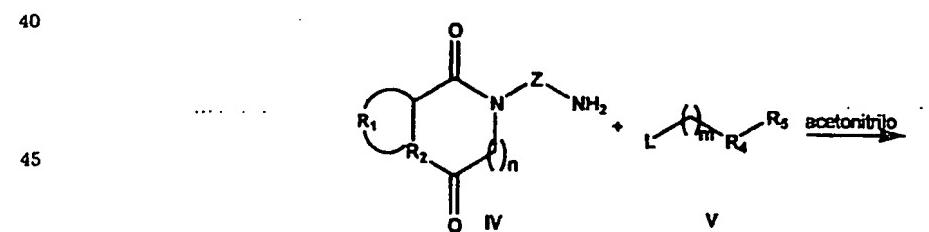
Los nuevos productos activos pueden transformarse de manera conocida en formulaciones usuales, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, píldoras, granulados, microgránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, con empleo de excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. En este caso debe estar presente el compuesto terapéuticamente activo respectivamente en una concentración de aproximadamente 0,5 hasta 90% en peso de la mezcla total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación indicado.

15 Los compuestos que aquí se describen son agonistas puros del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, lo que se ha puesto de manifiesto mediante estudios funcionales adecuados. Como consecuencia, los compuestos objeto de la presente invención presentan un efecto protector sobre la muerte neuronal de carácter apoptótico o necrótico inducida por depravación de suero o por glutamato en cultivos neuronales.

20 Según otro aspecto de la presente invención se proporcionan dos procedimientos alternativos para la preparación de los compuestos de fórmula general I: por reacción de derivados halogenados intermedios II ($L = Cl, Br$) con aminas adecuadas III en acetonitrilo como disolvente de la reacción (Esquema I siguiente), o por reacción de aminas intermedias IV con derivados halogenados adecuados V ($L = Cl, Br$) en acetonitrilo como disolvente de la reacción (Esquema II siguiente).



Esquema I

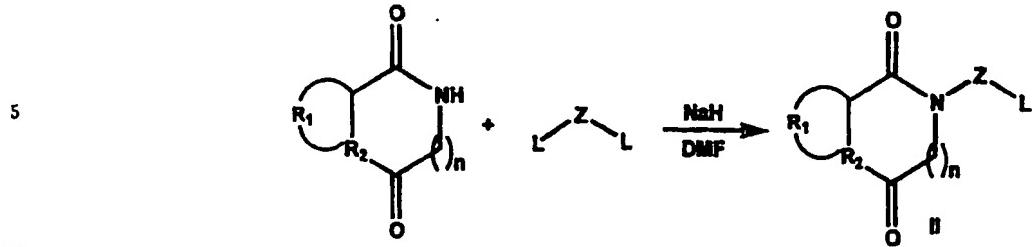


Esquema II

50 Los compuestos con R₃ distinto de H se obtienen por alquilación de los análogos en los que R₃ es hidrógeno.

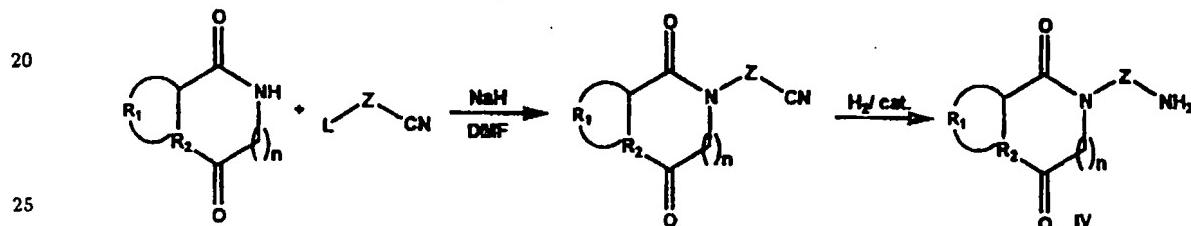
55 Las definiciones de R₁, R₂, n, Z, m, R₃ y R₅ en estos esquemas son idénticas a las realizadas anteriormente para los productos de la invención.

60 Los intermedios de fórmula II se obtienen por reacción de la hidantoína, dicetopiperazina o imida cíclica con el derivado halogenado adecuado en presencia de hidruro sódico y de N,N-dimetilformamida como disolvente de la reacción, según se representa en el esquema III.



Esquema III

Los intermedios de fórmula IV se obtienen por reacción de la hidantoína, dicetopiperazina o imida cíclica con el halonitrilo adecuado en presencia de hidruro sódico y de N,N-dimetilformamida como disolvente de la reacción, y posterior hidrogenación catalítica, según se representa en el esquema IV.



Esquema IV

30 Algunos de los intermedios III y V son comerciales. También es posible obtener dichos intermedios siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía o mediante rutas sintéticas convencionales.

35 Los productos finales se han caracterizado estructuralmente mediante técnicas de IR, RMN y análisis elemental cuantitativo. Para una mayor facilidad de manejo, cuando el producto final no es cristalino se transforma en una sal farmacéuticamente aceptable, derivada de un ácido inorgánico u orgánico.

Mediante ensayos de desplazamiento de radioligandos se ha evaluado la afinidad *in vitro* de los compuestos de fórmula general I en los receptores cerebrales 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇, α₁ y D₂. Se han utilizado los siguientes ligandos específicos y tejidos:

- 40 (a) receptores 5-HT_{1A}, [³H]-8-OH-DPAT, corteza cerebral de rata;
 (b) receptores 5-HT_{2A}, [³H]ketanserina, corteza cerebral de rata;
 (c) receptores 5-HT₃, [³H]LY 278584, corteza cerebral de rata;
 45 (d) receptores 5-HT₄, [³H]GR 113808, cuerpo estriado de rata;
 (e) receptores 5-HT₇, [³H]-5-CT, hipotálamo de rata;
 50 (f) receptores α₁, [³H]prazosín, corteza cerebral de rata;
 (g) receptores D₂, [³H]espiperona, cuerpo estriado de rata.

55 El carácter funcional (agonista/antagonista) de los compuestos de la presente invención, se ha estudiado *in vitro* mediante la determinación de la inhibición del efecto estimulante de la forskolina sobre la adenilatociclasa en una línea celular transfectada con el receptor 5-HT_{1A}, comparando en ocasiones el efecto obtenido con el ensayo de fijación de [³⁵S]GTPγS a secciones coronales de cerebro de rata así como el efecto hiperpolarizante en el área CA1 del hipocampo, y estudiando además, *in vivo*, el carácter agonista 5-HT_{1A} de los nuevos compuestos mediante el análisis de los efectos conductuales típicos así como de la hipotermia y evaluando la prevención de estos efectos por el antagonista selectivo WAY-100635.

60 Por otro lado, se ha estudiado la actividad neuroprotectora de los compuestos descritos en la presente invención, considerando la capacidad de estos para prevenir la muerte celular, de índole necrótica o

apoptótica, en cultivos neuronales primarios y estudiando *in vivo* la prevención de la muerte neuronal en el área CA1 del hipocampo de gerbos tras isquemia global transitoria así como la reducción del volumen de infarto cerebral tras oclusión permanente de la arteria cerebral media en ratas.

5 La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

10 *Síntesis de los compuestos de fórmula general I. Procedimiento general*

Sobre 1,5 mmol de la amina intermedia III ó IV disuelta en 2 mL de acetonitrilo, se adiciona gota a gota una disolución de 1,0 mmol del derivado halogenado II ó V en 1,5 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta a 60°C con agitación durante 6-24 horas (c.c.f.). Tras enfriar, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se disuelve en cloruro de metileno (20 mL) y se lava con una disolución acuosa de carbonato potásico al 20 %. A continuación, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el producto final en forma de base libre. El compuesto se aísla en forma de hidrocloruro y se purifica por recristalización. Los datos espectroscópicos de IR y RMN corresponden a la base libre.

(±)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrol[1,2-c]imidazol, 1.

25 Cromatografía: tolueno/metanol, 9:1. Rto: 35 %. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1772, 1709, 1581, 1489, 1443. ¹H-RMN (CDCl₃, δ) 1,47-1,86 (m, 5H), 1,91-2,12 (m, 4H), 2,16-2,34 (m, 1H), 2,64-2,92 (m, 6H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 11,2; 7,3 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,1; 7,3 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,6; 25,6; 25,8; 26,9; 27,1; 27,5; 38,7; 45,4; 49,3; 54,1; 63,2; 75,0; 116,7; 120,1; 121,9; 127,1; 129,4; 154,5; 160,8; 173,9. Análisis calculado para C₂₁H₂₄N₂O₄S.HCl: C, 57,72; H, 5,77; N, 6,41, encontrado: C, 57,64; H, 5,96; N, 6,19.

Ejemplo 2

(±)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-b]tiazol, 2

35 Cromatografía: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rto: 43 %; p.f. 149-151°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3400, 1770, 1718, 1610, 1558, 1488. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,48-1,86 (m, 5H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,59-3,18 (m, 9H), 3,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95-4,27 (m, 1H), 4,49 (dd, 1H, J = 12,0; 6,0 Hz), 5,08 (s, 1H), 6,56-6,92 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,9; 24,4; 4; 25,5; 25,9; 32,7; 39,1; 48,4; 54,0; 58,3; 63,2; 74,8; 116,7; 120,0; 122,0; 127,1; 129,4; 154,6; 159,6; 171,6. Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₃O₃S.HCl: C, 55,40; H, 6,36; N, 10,20, encontrado: C, 55,38; H, 6,44; N, 9,87.

Ejemplo 3

45 (±)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-c]tiazol, 3

Cromatografía: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rto: 38 %; p.f. 142-144°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3400, 3500, 1770, 1716, 1582, 1540, 1508. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,49-1,74 (m, 5H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,60-2,84 (m, 6H), 3,12 (dd, J = 11,7; 5,8 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 13,5; 8,5 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,22-4,28 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 8,5; 5,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,77-6,88 (m, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,8; 24,4; 25,6; 25,9; 32,7; 39,1; 49,2; 54,1; 58,2; 64,4; 74,2; 116,7; 120,3; 122,0; 127,1; 129,5; 154,5; 159,6; 171,9. Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₃O₃S.HCl: C, 55,40; H, 6,36; N, 10,20, encontrado: C, 55,02; H, 6,44; N, 9,85.

55 Ejemplo 4

(±)-3-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 4

Cromatografía: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rto: 45 %; p.f. 126-127°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3400, 1750, 1683, 1608, 1558, 1508. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47-1,76 (m, 5H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,57-3,01 (m, 6H), 3,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ) 24,2; 24,5; 25,3; 25,9; 33,7; 41,8; 54,2; 58,4; 74,3; 116,7; 120,0; 122,0;

127,1; 129,5; 154,5; 171,4; 171,8. Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_2O_3S \cdot HCl$: C, 55,05; H, 6,25; N, 7,55, encontrado: C, 54,98; H, 6,33; N, 7,15.

Ejemplo 5

5 (\pm)-3-[5-[(Croman-2-il)metilamino]gentil]-2,4-dioxotiazolidina, 5

Cromatografía: tolueno/etanol, 20:1 → 8:2. Rto: 38%; p.f. 172-174°C (cloroformo/acetato de etilo).
 IR ($CHCl_3, cm^{-1}$): 1751, 1682, 1683, 1608, 1581, 1488, 1456. 1H -RMN ($CDCl_3, \delta$): 1,25-2,04 (m, 8H), 2,67 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75-2,94 (m, 4H), 3,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,08-4,17 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3, \delta$): 24,4; 24,6; 25,7; 27,4; 29,4; 33,7; 42,0; 49,6; 54,2; 75,0; 116,7; 120,2; 122,0; 127,2; 129,5; 154,6; 171,4; 171,7. Análisis calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$: C, 56,17; H, 6,55; N, 7,28, encontrado: C, 55,49; H, 6,49; N, 7,10.

15 Ejemplo 6

(\pm)-3-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-2,4-dioxotiazolidina, 6

Cromatografía: tolueno/etanol, 20:1. Rto: 30%; p.f. 175-177°C (cloroformo/acetato de etilo). IR ($CHCl_3, cm^{-1}$): 3416, 3321, 1751, 1670, 1608, 1581, 1489, 1456. 1H -RMN ($CDCl_3, \delta$): 1,25-2,01 (m, 10H), 2,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,76-2,95 (m, 4H), 3,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,09-4,19 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3, \delta$): 24,6; 25,7; 26,6; 26,8; 27,5; 29,8; 33,7; 42,0; 49,8; 54,2; 75,1; 116,7; 120,2; 122,0; 127,2; 129,5; 154,6; 171,4; 171,7. Análisis calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_3S \cdot HCl$: C, 57,18; H, 6,82; N, 7,02, encontrado: C, 56,78; H, 6,72; N, 6,94.

25 Ejemplo 7

2-[4-[(Naft-1-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 7

30 Cromatografía: acetato de etilo. Rto: 42%; p.f. 150-153°C (cloroformo/hexano). IR ($CHCl_3, cm^{-1}$): 3300-3500, 1770, 1708, 1696, 1510, 1442, 1416. 1H -RMN ($CDCl_3, \delta$): 1,48-1,71 (m, 5H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,64 (dt, $J = 11,1$; 7,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 9,3$; 7,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3, \delta$): 25,9; 27,0; 27,2; 27,5; 38,8; 45,5; 49,3; 51,6; 63,3; 123,6; 125,4; 125,6; 125,9; 126,1; 127,7; 128,7; 131,8; 133,9; 136,0; 160,9; 173,9. Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$: C, 65,02; H, 6,76; N, 10,83, encontrado: C, 64,53; H, 6,71; N, 10,44.

Ejemplo 8

40 2-[4-[(Naft-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 8

Cromatografía: cloroformo/metanol, 9:1. Rto: 25%; p.f. 125-127°C (acetato de etilo). IR ($CHCl_3, cm^{-1}$): 3417, 1769, 1707. 1H -RMN ($CDCl_3, \delta$): 1,52-1,80, 1,92-2,23 (m, 3H), 2,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,56-3,74 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 3H), 5,19 (sa, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,78-7,92 (m, 4H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3, \delta$): 25,2; 26,8; 27,3; 29,5; 37,8; 45,3; 46,2; 51,5; 63,2; 126,3; 126,4; 126,7; 127,5; 127,8; 128,6; 129,0; 130,0; 132,9; 133,0; 160,5; 173,8. Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 62,14; H, 6,95; N, 10,35, encontrado: C, 62,54; H, 7,06; N, 9,95.

50 Ejemplo 9

2-[4-[2-(Naft-1-il)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 9

Cromatografía: acetato de etilo/etanol, 1:1. Rto: 48%; p.f. 95-97°C (acetato de etilo). IR ($CHCl_3, cm^{-1}$): 3400 (NH), 1770, 1710. 1H -RMN ($CDCl_3, \delta$): 1,56-1,78 (m, 5H), 2,00-2,28 (m, 3H), 2,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,11-3,38 (m, 3H), 3,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63-3,74 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3, \delta$): 27,9; 27,0; 27,1; 27,6; 33,4; 37,8; 45,5; 49,3; 50,4; 63,3; 123,7; 125,5; 125,9; 126,6; 127,0; 128,8; 132,0; 134,0; 136,0; 160,8; 174,0. Análisis calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 62,92; H, 7,20; N, 10,01, encontrado: C, 63,40; H, 7,09; N, 9,61.

Ejemplo 10

3-[4-[2-(Naft-1-il)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 10

5 Cromatografía: acetato de etilo. Rto: 37%; p.f. 128-129°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1751, 1682, 1682, 1510. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,52-1,63 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,94 (s, 1H), 3,03 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,33-7,55 (m, 4H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,4; 26,3; 32,7; 33,8; 41,7; 48,7; 49,9; 123,7; 125,7; 125,8; 126,1; 126,8; 127,3; 128,9; 131,0; 134,0; 135,4; 171,0; 171,5. Análisis calculado para C₁₉H₂₂N₂O₂S.HCl: C, 60,82; H, 6,85; N, 7,09, encontrado: C, 62,87; H, 6,45; N, 6,90.

Ejemplo 11

2-[4-[2-(Naft-2-il)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 11

15 Cromatografía: acetato de etilo/etanol, 9:1. Rto: 25%; p.f. 130-132°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3421, 1769, 1705. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,59-1,89 (m, 5H), 2,03-2,27 (m, 3H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,01-3,32 (m, 5H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57-3,77 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 9,3; 7,3 Hz, 1H), 6,29 (sa, 1H), 7,32-7,48 (m, 3H), 7,68-7,80 (m, 4H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,4; 27,1; 27,5; 31,2; 33,1; 37,9; 45,5; 47,1; 49,1; 63,4; 125,5; 125,8; 126,2; 126,9; 127,4; 127,6; 128,6; 131,8; 133,5; 139,5; 160,7; 174,1. Análisis calculado para C₂₂H₂₇N₃O₂.HCl.H₂O: C, 62,92; H, 7,20; N, 10,01, encontrado: C, 63,34; H, 7,46; N, 9,65.

Ejemplo 12

2-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 12

25 Cromatografía: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rto: 54%. p.f. 145-147°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3315, 1770, 1709, 1599, 1587, 1497. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47-1,77 (m, 6H), 1,98-2,29 (m, 3H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,23 (ddd, J = 11,2; 7,6; 5,2 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,67 (dt, J = 11,2; 7,6 Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 3H), 6,87-6,98 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 26,0; 27,1; 27,3; 27,7; 38,9; 45,7; 48,9; 49,4; 63,4; 67,3; 114,7; 121,0; 129,6; 158,3; 160,7; 174,0. Análisis calculado para C₁₈H₂₅N₃O₃.HCl: C, 58,77; H, 7,12; N, 11,42, encontrado: C, 58,79; H, 7,04; N, 11, 16.

35 Ejemplo 13

3-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 13

40 Cromatografía: acetato de etilo → acetato de etilo/etanol, 9:1. Rto: 37%; p.f. 173-174°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3413, 3327, 1751, 1685, 1599, 1587, 1497. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,48-1,72 (m, 4H), 2,70 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 6,88-6,98 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ) 25,4; 27,1; 33,7; 41,8; 48,8; 49,1; 67,1; 114,5; 120,8; 129,4; 158,8; 171,4; 171,5. Análisis calculado para C₁₅H₂₀N₂O₃S.HCl: C, 52,17; H, 6,14; N, 8,12, encontrado: C, 51,77; H, 6,04; N, 8,10.

Ejemplo 14

2-[4-[2-(Naft-1-oxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 14

50 Cromatografía: acetato de etilo → acetato de etilo/etanol, 9:1. Rto: 43%; p.f. 163-164°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3354, 1771, 1707, 1582, 1508. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,58-1,77 (m, 5H), 1,93-2,30 (m, 3H), 2,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60-3,73 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 9,0; 7,3 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 8,5; 1,2 Hz, 1H), 7,31-7,53 (m, 4H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,7; 26,3; 27,0; 27,5; 38,5; 45,5; 48,3; 48,8; 63,3; 66,7; 104,9; 120,6; 121,9; 125,3; 125,8; 126,4; 127,5; 125,5; 134,5; 154,3; 160,8; 174,0. Análisis calculado para C₂₂H₂₇N₃O₃.HCl.H₂O: C, 60,61; H, 6,94; N, 9,64, encontrado: C, 61,00; H, 6,57; N, 9,46.

Ejemplo 15

9-[4-[2-(Naft-1-oxi)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 15

5 Cromatografía: acetato de etilo → acetato de etilo/etanol, 9:1. Rto: 46%; p.f. 149-151°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3332, 1684, 1582, 1508. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,58-1,70 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 7,1; 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,56 (m, 4H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,22-8,38 (m, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,3; 26,7; 33,7; 41,7; 48,5; 48,9; 67,1; 104,9; 120,5; 121,9; 125,2; 125,8; 126,4; 127,5; 125,6; 134,5; 154,4; 171,4; 171,5. Análisis calculado para C₁₉H₂₂N₂O₃S.HCl: C, 57,79; H, 5,87; N, 7,09, encontrado: C, 57,75; H, 5,79; N, 6,59.

Ejemplo 16

2-[4-[(Bencimidazol-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 16

15 Cromatografía: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rto: 50%; p.f. 208-210°C (acetato de etilo). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3400, 1775, 1714. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,42-1,70 (m, 5H), 1,92-2,28 (m, 3H), 2,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,55-3,64 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,4; 26,2; 27,0; 27,5; 38,4; 45,4; 47,6; 48,5; 63,3; 115,0; 122,0; 139,0; 154,0; 160,8; 174,0.

Ejemplo 17

2-[4-[(*o*-Metoxifenil)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 17

20 Cromatografía: acetato de etilo/hexano. Rto: 42%; aceite. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3016-2837, 1770, 1706, 1600, 1492, 1442, 1415, 1242. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47-1,72 (m, 3H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (dt, J = 11,1; 7,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (dd, J = 9,3; 7,9 Hz, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,4; 26,0; 27,0; 27,5; 38,9; 45,5; 47,1; 53,3; 63,3; 110,1; 120,3; 127,1; 130,3; 157,5; 160,9; 174,0. Análisis calculado para C₁₈H₂₄N₃O₃.HCl.3/2.H₂O: C, 54,88; H, 7,16; N, 10,67, encontrado: C, 54,52; H, 7,09; N, 10,52.

Ejemplo 18

2-[4-[(*o*-Metoxifenil)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 18

25 Cromatografía: acetato de etilo/hexano. Rto. 25%; p.f. 160-162°C (cloroformo/hexano). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3018-2899, 1770, 1709, 1495, 1443, 1418, 1244. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,60-1,77 (m, 5H), 1,96-2,27 (m, 3H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (s, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,45 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,65 (dt, J = 11,0; 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (dd, J = 9,0; 7,3 Hz, 1H), 4,62 (sa, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,6; 27,0; 27,5; 27,5; 29,7; 38,4; 45,5; 48,3; 48,7; 55,2; 63,3; 110,3; 120,5; 127,2; 127,7; 130,4; 157,5; 160,7; 173,9. Análisis calculado para C₁₉H₂₆N₃O₃.HCl. H₂O: C, 57,20; H, 7,33; N, 10,53, encontrado: C, 57,43; H, 7,03; N, 10,41.

Ejemplo 19

2-[4-[(*o*-Metoxifenil)propilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 19

30 Cromatografía: tolueno/metanol. Rto: 52%; aceite. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3018-2700, 1772, 1709, 1492, 1442, 1418, 1244. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,60-1,81 (m, 5H), 1,93-2,34 (m, 5H), 2,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,77 (m, 4H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz), 3,67 (dt, J = 11,1; 7,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (dd, J = 9,3; 7,3 Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,9; 25,6; 27,1; 27,5; 27,6; 27,9; 38,3; 45,6; 48,1; 48,4; 55,4; 63,4; 110,4; 120,6; 127,4; 129,3; 130,0; 157,4; 160,8; 174,0. Análisis calculado para C₂₀H₂₈N₃O₃.HCl.3/2H₂O: C, 56,93; H, 7,64; N, 9,93, encontrado: C, 57,23; H, 7,21; N, 9,40.

Ejemplo 20

*2-[4-[4-(*o*-Metoxifenil)butilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, 20*

- 5 Cromatografía: cloroformo/metanol, 9,5:0,5. Rto: 27 % (aceite). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3700, 1770, 1709, 1601, 1443, 1495, 1585, 1215. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,58-1,74 (m, 9H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65-2,70 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 11,2; 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (dd, J = 9,0; 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,4; 25,2; 26,3; 27,0; 27,4; 29,6; 37,8; 45,4; 47,1; 47,8; 55,1; 63,4; 110,1; 120,3; 10 127,1; 129,7; 129,9; 157,2; 160,6; 173,9. Análisis calculado para C₂₁H₃₁N₃O₃.HCl.3/2H₂O: C, 60,31; H, 7,95; N, 10,05, encontrado: C, 60,70; H, 7,56; N, 9,77.

Ejemplo 21

*2-[3-[3-(*o*-Metoxifenil)propilamino]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, 21*

- 15 Cromatografía: cloroformo/metanol, 9,5:0,5. Rto: 27 % (aceite). IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3700, 1770, 1707, 1601, 1587, 1493, 1445, 1215. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,62-1,86 (m, 5H), 2,02-2,32 (m, 3H), 2,56-2,67 (m, 6H), 3,24 (m, 1H), 3,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,67 (dt, J = 11,2; 7,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (dd, J = 9,0; 7,3 Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 26,9; 27,5; 27,8; 28,4; 30,0; 36,9; 45,5; 46,7; 49,5; 55,2; 63,3; 110,2; 120,3; 127,0; 129,8; 130,5; 157,4; 160,9; 174,0. Análisis calculado para C₁₈H₂₅N₃O₃.HCl.3H₂O: C, 51,24; H, 7,64; N, 9,96, encontrado: C, 51,26; H, 7,25; N, 9,57.

Ejemplo 22

25 *Determinación de la afinidad receptorial*

Los estudios bioquímicos de determinación de la afinidad de los compuestos sintetizados se han realizado mediante experimentos de desplazamiento de radioligandos. Realizándose experimentos de determinación de la afinidad receptorial para los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇, α₁ y D₂.

30 Las condiciones para cada receptor estudiado se resumen en la tabla 1 siguiente, mientras que los datos de afinidad receptorial se resumen en la tabla 2 siguiente.

35

40

45

(Ver Tabla 2 en las páginas siguientes)

50

55

60

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Tabla 1. Condiciones utilizadas para la determinación de la afinidad receptorial.

Receptor	Radioligando	Tejido	Unión inespecífica	Condiciones de incubación		
				Medio	Temperatura	Tiempo
5-HT _{1A}	[³ H]-8-OH-DPAT	Corteza cerebral de rata	5-HT 10 μM	1	37°C	15 min
5-HT _{1A}	[³ H]Ketanserina	Corteza cerebral de rata	Cinanserina 1 μM	2	37°C	15 min
5-HT ₂	[³ H]LY 278584	Corteza cerebral de rata	5-HT 10 μM	3	25°C	30 min
5-HT ₄	[³ H]IGR 113808	Cuerpo estriado de rata	5-HT 30 μM	4	37°C	30 min
5-HT ₇	[³ H]-5-CT	Hipotálamo de rata	5-HT 10 μM	5	23°C	120 min
α ₁	[³ H]Prazosin	Corteza cerebral de rata	Fentolamina 10 μM	6	25°C	30 min
D ₁	[³ H]espiprona	Cuerpo estriado de rata	(±) Butaclamol 1 μM	7	37°C	15 min

Medios de incubación:

1. MgSO₄ 5 mM y EDTA 0,5 mM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
2. MgSO₄, 10 mM, EDTA 0,5 mM, ácido ascórbico 0,1% y pargilina 10 μM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
3. Pargilina 10 μM, ácido ascórbico 0,6 mM y CaCl₂, 5 mM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
4. HEPES 50 mM, pH 7,4
5. CaCl₂, 4 mM, ácido ascórbico 1 mg/mL, pargilina 0,01 mM y (-)pindolol 3 μM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
6. MgCl₂, 2,5 mM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4
7. NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂, 1 mM Y Ácido ascórbico 5,7 mM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Tabla 2. Datos de afinidad receptorial obtenidos.

Compuesto	$K_i \pm S.E. (nM)$			α_1	α_2
	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT ₄		
1	1,23 ± 0,09	>10000	>10000	299,3 ± 7,7	121,1 ± 1,8
2	19,9 ± 6,0	>1000	>10000	492,7 ± 1,5	50,0 ± 6,2
3	13,2 ± 1,0	>1000	>10000	>10000	8,5 ± 0,6
4	30,1 ± 0,6	>1000	>10000	168,8 ± 18,1	>10000
5	5,5 ± 0,4	>1000	>10000	123,0 ± 17,8	27,7 ± 4,0
6	1,3 ± 0,2	>1000	>10000	87,0 ± 3,1	26,3 ± 2,4
7	>1000	>1000	>10000	>10000	49,6 ± 2,9
8	51,01 ± 0,47	>1000	>10000	ND	>10000
9	27,9 ± 3,1	>10000	>1000	8,04 ± 0,87	>10000
10	15,0 ± 1,0	>1000	>1000	>1000	>10000
11	43,2 ± 4,5	157,3 ± 0,65	>10000	594,3 ± 43,7	74,05 ± 7,3
12	25,5 ± 0,9	>10000	>1000	>10000	>10000
13	9,8 ± 0,7	>10000	>10000	>1000	55,0 ± 0,3
14	2,4 ± 0,6	41,5 ± 7,5	>1000	>10000	42,6 ± 4,4
15	4,5 ± 0,2	38,5 ± 7,7	>10000	ND	19,9 ± 0,8
16	>10000	>10000	>1000	>10000	54,7 ± 1,6
17	>10000	ND	ND	ND	>10000
18	868,5 ± 23,1	>10000	ND	ND	>10000
19	73,9 ± 5,0	>1000	>10000	>10000	>10000
20	137,6 ± 26,3	>10000	>1000	>10000	>10000
21	>1000	>10000	>10000	>10000	>10000
5-HT	0,84 ± 0,27	5,9 ± 0,2	13,8 ± 2,4	53,8 ± 3,3	4,2 ± 0,5
8-OH-DPAT	1,0 ± 0,1	-	-	-	-
Cinanserina	-	2,6 ± 0,4	-	-	-
Ondansetron	-	-	0,77 ± 0,01	-	-
RG-39604	-	-	-	3,9 ± 0,2	-
5-CT	-	-	-	-	-
Fentolamina	-	-	-	-	6,1 ± 0,1
Butaclamol	-	-	-	-	49,0 ± 5,8

Ejemplo 23

Caracterización funcional *in vitro*

- 5 El carácter funcional de los nuevos compuestos fue inicialmente determinado mediante el estudio de su efecto sobre la adenilato ciclase en células He-La transfectadas con el receptor 5-HT_{1A} humano, midiendo su efecto inhibidor sobre la estimulación de la enzima inducida por forskolina (tabla 3 siguiente). Los compuestos incluidos en esta tabla se comportaron en todos los casos como agonistas puros, de forma que se alcanzaron valores cercanos al 100 de inhibición de la activación inducida por forskolina.
- 10 La concentración efectiva 50 (CE₅₀), concentración que produce el 50% de inhibición del aumento de actividad enzimática por forskolina, estuvo en el rango nanomolar. La acción de los nuevos compuestos en este ensayo estuvo mediada por el receptor 5-HT_{1A}, como puede deducirse del bloqueo del efecto de todos los compuestos estudiados por el antagonista 5-HT_{1A} selectivo WAY-100635 (10^{-8} M).

15

TABLA 3
Ensayo sobre adenilato ciclase en células He-La

20

25

Compuesto nº	CE ₅₀ (nM)	% Inhibición máxima
1	16,3	94,6
2	18,9	94,5
3	31,5	89,3
4	11,6	89,6
12	76,2	87,4

- 30 El carácter agonista *in vitro* de los nuevos compuestos fue también valorado en algunos casos mediante el ensayo de fijación de [³⁵S]-GTPγS a secciones coronales de cerebro de rata. En este ensayo, los resultados obtenidos con los compuestos nº1 y nº3, a una concentración 10 μM, fueron esencialmente similares a los obtenidos con el prototipo de agonista 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT. En los autorradiogramas, se observó un aumento de la intensidad de la señal en hipocampo (CA1, CA2, CA3 y giro dentado), núcleos talámicos, complejo amigdaloide, corteza y en los núcleos del hipotálamo mediobasal. El aumento de la intensidad del marcaje en estas áreas cerebrales se redujo hasta alcanzar los niveles control cuando la incubación se realizó en presencia conjunta de la molécula en estudio y del antagonista 5-HT_{1A} selectivo WAY-100635 (1 μM).

- 40 Los cinco compuestos incluidos en la tabla 3 produjeron asimismo hiperpolarización del potencial de las neuronas del área CA1 hipocámpica. Mediante la realización de curvas dosis-efecto, se observó que la acción de los compuestos nº1 y nº2 en este ensayo fue indistinguible en potencia a la del agonista tipo 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT.

45 Ejemplo 24

Caracterización funcional *in vivo*

- 50 Todos los compuestos previamente caracterizados *in vitro* como agonistas 5-HT_{1A} (tabla 3) fueron administrados por vía subcutánea a ratones para cuantificar la hipotermia asociada a la estimulación de este subtipo de receptor serotonérgico. En todos los casos se observó una disminución de la temperatura rectal del ratón, de una duración variable comprendida entre 30 y 120 minutos. En la tabla 4 siguiente se presentan las dosis mínimas efectivas para cada compuesto estudiado y el grado de hipotermia alcanzada a esta dosis. El efecto hipotérmico máximo se alcanzó con dosis 4-8 veces superiores a las indicadas en esta tabla 4, llegándose a alcanzar en algunos casos descensos de temperatura de 4°C.

60

TABLA 4
Ensayo de hipotermia en ratón

5	Compuesto nº	Dosis mínima efectiva (mg/kg)	Efecto hipotérmico (°C)
10	1	2,5	1,4
	2	1,25	1,5
	3	1,25	1,3
	4	0,3	2,0
15	12	2,5	1,4

Ejemplo 25

*Determinación de la acción neuroprotectora *in vitro**

20 El efecto neuroprotector de los compuestos considerados se estudió en modelos experimentales *in vitro*, empleando cultivos primarios de hipocampo de rata expuestos a privación de suero, a una concentración tóxica de glutamato, o incubados en condiciones de hipoxia y ausencia de glucosa.

25 En el modelo de muerte neuronal apoptótica inducida por incubación de cultivos mixtos de neuronas y células gliales durante 24 horas en un medio sin suero cabe destacar el efecto neuroprotector del compuesto nº 1, con el que se observó un efecto concentración-dependiente que fue incluso superior (más de un 40% de protección) al obtenido con el agonista 8-OH-DPAT. También se mostraron efectivos otros compuestos, como los nº 4 y nº 12, aunque en ambos casos el grado de protección encontrado fue algo menor a las distintas concentraciones empleadas en los ensayos.

30 35 En el modelo de muerte neuronal excitotóxica por exposición de cultivos neuronales a glutamato 1 mM, el compuesto nº 1 fue el que previno de modo más efectivo (37%) el daño asociado. Asimismo, este compuesto presentó un efecto neuroprotector (> 20%) en el modelo de muerte neuronal por exposición de los cultivos a una situación transitoria de hipoxia en ausencia de glucosa y posterior incubación en atmósfera de 5% CO₂.

Ejemplo 26

*Determinación de la acción neuroprotectora *in vivo**

40 La acción neuroprotectora *in vivo* se evaluó tanto en el modelo de isquemia global transitoria en gerbos como en el modelo de isquemia focal permanente en rata.

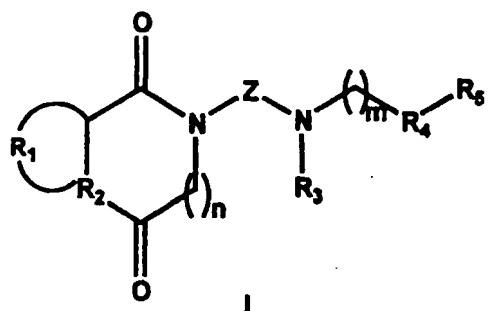
45 50 En el modelo de isquemia transitoria en gerbos inducida por oclusión temporal de ambas arterias carótidas la administración 30 minutos antes de la inducción de la isquemia y 24 y 48 horas después de la misma de los compuestos nº 1 y nº 12 previno de modo significativo la lesión inducida por el proceso isquémico en el área CA1 del hipocampo, que fue valorada mediante tinción de Nissl. El efecto neuroprotector fue dosisdependiente, entre 1-5 mg/kg por vía subcutánea, alcanzándose con el compuesto nº 1 un grado de protección total de la lesión en aproximadamente la mitad de los animales a la dosis de 5 mg/kg. Esta protección se vio acompañada de un efecto hipotérmico, dependiente asimismo de la dosis administrada.

55 En el modelo de isquemia focal por oclusión permanente de la arteria cerebral media en la rata, la administración del compuesto nº 1 por vía intravenosa, 45 minutos antes y 45 minutos después de la oclusión, redujo significativamente el volumen de la zona infartada. Concretamente, a la dosis de 2 mg/kg, el volumen de infarto disminuyó en más de un 25%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:

5



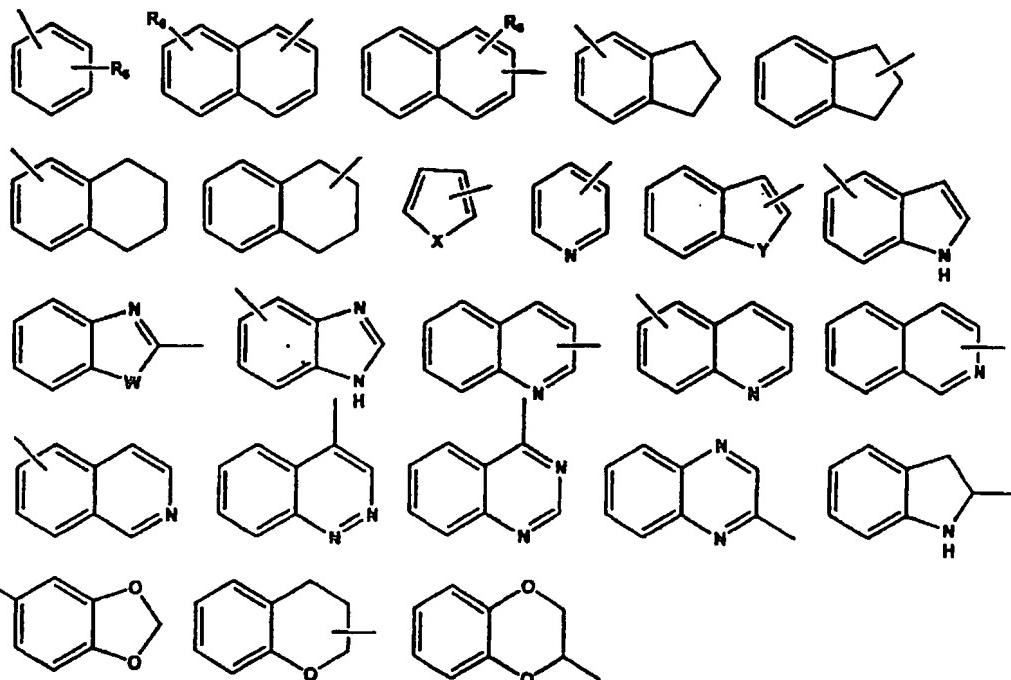
10

15

donde

- 20 R₁ se selecciona entre el grupo formado por H, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄, -CH₂-S-CH₂, -S-CH₂-CH₂-;
- R₂ se selecciona entre el grupo formado por N, S;
- N tiene un valor de 0 ó 1;
- 25 Z se selecciona entre el grupo formado por C₂-C₁₀-Alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo;
- R₃ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁-C₁₀-Alquilo, arilo, aralquilo.
- m tiene un valor de 0 a 2;
- 30 R₄ se selecciona entre el grupo formado por O, CH₂;
- R₅ se selecciona entre el grupo formado por:

35



40

45

50

55

60 donde:

- R₆ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I;

X se selecciona entre el grupo formado por O, S, NH, NCH₃;

Y se selecciona entre el grupo formado por O, NH;

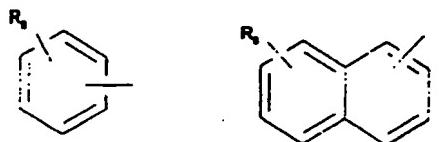
W se selecciona entre el grupo formado por S, NH;

y sus sales y solvatos.

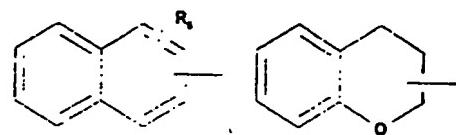
2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Z representa un grupo C2-C10-alquilo y R₅ se selecciona entre el grupo formado por:

10

15



20



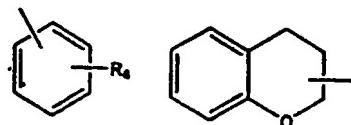
25 donde:

25

R₆ se selecciona entre el grupo formado por H, C1-C5-alquilo, C1-C5-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I.

30

35



donde:

40

R₆ se selecciona entre el grupo formado por H, C1-C5-alquilo, C1-C5-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I.

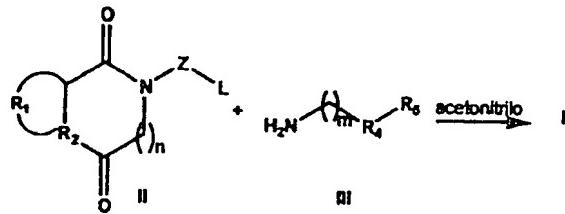
4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, caracterizado porque:

45

(A) se hacen reaccionar los derivados halogenados intermedios II, donde L significa Cl, Br, con las aminas III en acetonitrilo, según el esquema de reacción I:

50

55

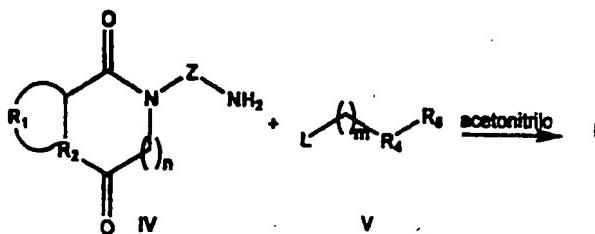


Esquema I

60

(B) se hacen reaccionar las aminas intermedias IV con los derivados halogenados adecuados V, donde L significa Cl, Br, en acetonitrilo, según el esquema de reacción II:

5



10

15 Esquema II

donde las definiciones de R₁, R₂, n, Z, m, R₄ y R₅ en estos Esquemas son idénticas a las realizadas anteriormente para los productos de la invención.

20

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque aquellos compuestos con R₃ distinto de H se obtienen por alquilación de los análogos en los que R₃ es hidrógeno.

25

6. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera de los compuestos definidos en las reivindicaciones precedentes 1 a 3 junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

7. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de estados patológicos en los que están indicados los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}.

35

40

45

50

55

60



(11) ES 2 199 086

(21) N.º solicitud: 200201811

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.2002

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.^T: C07D 487/04, 513/04, 277/04, A61K 31/4188, 31/381, A61P 9/10 //
(C07D 487/04, 209:00, 235:00), (C07D 513/04, 235/00, 277:00), C07D 311/58

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2052829 T (BAYER AG) 16.07.1994, páginas 2-3.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

O: referido a divulgación no escrita

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

A: refleja el estado de la técnica

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 15.10.2003	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------